

PHOTOCHEMISCHE REAKTIONEN—XXVI¹

MOLEKULAR- UND KRISTALLSTRUKTUR EINES CYCLOBUTAN-ANNELIERTEN GIBBERELLIN-DERIVATS

L. KUTSCHABSKY und G. RECK

Zentralinstitut für Physikalische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin-Adlershof, DDR

und

B. VOIGT und G. ADAM*

Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, Halle/Saale, DDR

(Received in Germany 23 October 1975; Received in the UK for publication 9 February 1976)

Abstract—By X-ray analysis the structure and molecular packing of the cyclobutane annelated pseudogibberellin A₁ derivative 3, prepared by trifluoroacetic acid catalyzed Wagner-Meerwein rearrangement of 1, has been established. The 1,2-cyclobutane ring fusion as well as the configuration of the 3-hydroxy group has found to be α both confirming earlier suggestions. The final discrepancy R was 0.079.

Kürzlich berichteten wir^{1a} über die photochemische [2+2]-Cycloaddition von Äthylen an die Δ^1 -Doppelbindung² von 3-Dehydro-gibberellin A₃ zu Ring A-annelierten Gibberellin-3-Ketonen, deren Weiterreduktion den präparativen Zugang zu strukturmodifizierten Pseudogibberellin A₁- und Gibberellin A₁-Verbindungen vom Typ 1 bzw. 2 eröffnet. Eine vorläufige konfigurative Zuordnung der synthetisierten Phytohormonanaloga erfolgte hierbei auf der Basis vergleichender ORD-Untersuchungen an den epimeren 3-Ketonen, deren Ergebnisse durch die nachfolgend beschriebene Röntgenstrukturanalyse auf unabhängigem Wege gesichert werden sollten.

Auf der Suche nach kristallographisch geeigneten Derivaten wurden 1 α ,2 α -Äthylen-pseudogibberellin A₁ und 1 β ,2 β -Äthylengibberellin A₁ (1 bzw. 2)^{1a} nach Wagner-Meerwein im C/D-Ring umgelagert.³ So lieferte die 64-stündige Umsetzung von 1 mit Trifluoressigsäure⁴ bei Raumtemp. nach SiO₂-Chromatographie in 54-proz. Ausb. das Keton 3 mit M⁺ 374 bzw. M⁻ 373 m/e³ und IR-Banden bei 1702, 1718 (Carbonyl), 1767 (γ -Lacton) sowie 3370 und 3448 cm⁻¹ (OH). Grösse und Vorzeichen des gemessenen Carbonyl-Cotton-Effekts³ bei 286 nm ($a = -94$) zeigen die erfolgte Wagner-Meerwein-Umlagerung an. Als Nebenprodukt wurde in 15-proz. Ausbeute die entsprechende Trifluoracetyl-Verbindung 4 mit M⁺ 470 m/e und IR-Banden bei 1707, 1737 (Carbonyl), 1778 (γ -Lacton) und 1783 cm⁻¹ (Trifluoracetyl) sowie Carbonyl-Cotton-Effekt bei 290 nm ($a = -114$) isoliert.

Unter analogen Reaktionsbedingungen erhielten wir

aus dem β -Stereoisomeren 2 das 5-Ring-Keton 5 in nur 27-proz. Ausbeute, während hier die entsprechende Trifluoracetyl-Verbindung mit 65% als Hauptprodukt auftritt. Diese im Vergleich zur Umlagerung von 1 inversen Ausbeuteverhältnisse werden durch den dort gegebenen hohen Grad an sterischer Hinderung der 3 α -Hydroxy-Gruppe durch den ebenfalls α -ständigen Cyclobutan- und Lactonring verständlich. Der Ester 6 lässt sich mit 0.01 n NaOH bei Raumtemp. rasch zum Alkohol 5 rückspalten.

Für die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigten aus wasserhaltigem Aceton/Hexan gewonnene Einkristalle des Monohydrats von 3 günstige Eigenschaften. Unter Verwendung von an einem Graphitkristall monochromatisierter Mo-K α -Strahlung wurden mit dem automatischen Hilger-Watts-Vierkreisdiffraktometer 2450 symmetrieunabhängige Röntgenbeugungsintensitäten gewonnen. Das Kristallgitter besitzt orthorhombische Symmetrie der Raumgruppe P2₁2₁2₁ (Gitterkonstanten: a = 11.387 Å, b = 19.983 Å, c = 8.707 Å). In der Elementarzelle befinden sich 4 Moleküle. Die röntgenographisch bestimmte Dichte beträgt D_x = 1.354 g/cm³.

Die Struktur wurde sowohl durch direkte Methoden mit dem Multan-Programm von Main⁶ als auch mit dem Cordal-System nach Kutschabsky und Reck⁷ bestimmt. Alle Atomparameter (einschliesslich H-Atome) wurden durch Least-squares-Methoden bis zu einem R-Wert von 0.079 verfeinert. Die verfeinerten Lage-Koordinaten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Abb. 1 zeigt die aus der räumlichen Elektronendichte-

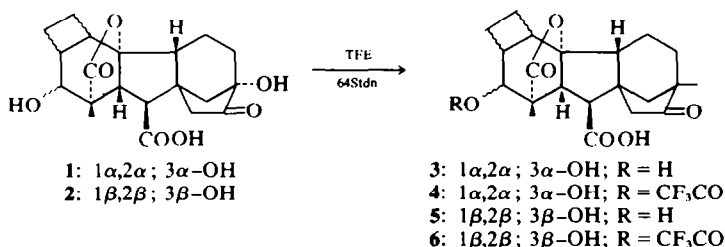


Tabelle 1. Atomkoordinaten (Standardabweichungen in Klammern)

Atom	x/a	y/b	z/c	Atom	x/a	y/b	z/c
O (0)	0.4575 (4)	0.3591 (2)	0.1684 (5)	H (01)	0.4226 (63)	0.3811 (34)	0.2299 (85)
O (3)	0.1482 (3)	0.5273 (2)	-0.1842 (4)	H (02)	0.5034 (81)	0.3369 (43)	0.1502 (107)
O (71)	0.0012 (3)	0.4816 (2)	0.5402 (4)	H (03)	0.0952 (68)	0.5096 (36)	-0.2535 (95)
O (72)	-0.0598 (4)	0.5658 (2)	0.4600 (6)	H (072)	-0.0245 (76)	0.5963 (42)	0.5297 (105)
O (10)	-0.0556 (3)	0.3932 (2)	0.0137 (4)	H (1)	0.2055 (53)	0.3597 (28)	0.1539 (74)
O (16)	-0.3706 (3)	0.2939 (2)	0.3437 (5)	H (2)	0.2838 (73)	0.4218 (41)	-0.0442 (111)
O (19)	-0.1290 (3)	0.4726 (2)	-0.1399 (4)	H (3)	0.2027 (65)	0.5227 (37)	0.0290 (97)
C (1)	0.1515 (4)	0.3693 (2)	0.0647 (6)	H (5)	0.1139 (48)	0.4724 (25)	0.2526 (62)
C (2)	0.1954 (4)	0.4236 (3)	-0.0518 (7)	H (6)	-0.1337 (47)	0.4951 (25)	0.2728 (61)
C (3)	0.1481 (4)	0.4947 (5)	-0.0385 (5)	H (9)	0.0585 (48)	0.3485 (26)	0.3451 (63)
C (4)	0.0270 (4)	0.5004 (2)	0.0445 (5)	H (111)	-0.1267 (49)	0.2739 (26)	0.1627 (63)
C (5)	0.0395 (4)	0.4608 (2)	0.1956 (5)	H (112)	0.0155 (54)	0.2475 (29)	0.2175 (73)
C (6)	-0.0641 (4)	0.4672 (2)	0.3125 (5)	H (121)	-0.1467 (60)	0.2101 (30)	0.3971 (77)
C (7)	-0.0201 (4)	0.5041 (2)	0.4521 (6)	H (122)	-0.0383 (62)	0.2437 (38)	0.4985 (96)
C (8)	-0.1069 (4)	0.3939 (2)	0.3439 (5)	H (141)	-0.1722 (56)	0.4039 (31)	0.5807 (75)
C (9)	-0.0116 (4)	0.3491 (2)	0.2703 (6)	H (142)	-0.0534 (68)	0.3685 (35)	0.5521 (90)
C (10)	0.0345 (4)	0.3893 (2)	0.1362 (5)	H (151)	-0.2837 (49)	0.4219 (26)	0.3056 (71)
C (11)	-0.0550 (5)	0.2774 (2)	0.2483 (7)	H (152)	-0.2351 (54)	0.3708 (28)	0.1628 (75)
C (12)	-0.1018 (5)	0.2520 (3)	0.4030 (8)	H (171)	-0.1746 (65)	0.2585 (35)	0.7035 (90)
C (13)	-0.1874 (4)	0.3022 (3)	0.4850 (7)	H (172)	-0.2944 (70)	0.2994 (39)	0.6713 (107)
C (14)	-0.1237 (5)	0.3699 (3)	0.5117 (6)	H (173)	-0.2783 (51)	0.2303 (28)	0.5861 (69)
C (15)	-0.2313 (4)	0.3819 (2)	0.2765 (6)	H (181)	-0.0247 (72)	0.5849 (40)	-0.0456 (97)
C (16)	-0.2772 (4)	0.3219 (2)	0.3641 (6)	H (182)	-0.0828 (66)	0.5739 (34)	0.1014 (86)
C (17)	-0.2393 (6)	0.2721 (3)	0.6307 (8)	H (183)	0.0395 (72)	0.5957 (40)	0.1301 (98)
C (18)	-0.0115 (5)	0.5732 (2)	0.0591 (6)	H (201)	0.0762 (63)	0.3839 (34)	-0.2271 (86)
C (19)	-0.0622 (4)	0.4569 (2)	-0.0391 (5)	H (202)	0.2128 (69)	0.3765 (37)	-0.2583 (98)
C (20)	0.1550 (6)	0.3769 (3)	-0.1845 (7)	H (211)	0.2103 (65)	0.2857 (35)	-0.0494 (94)
C (21)	0.1470 (6)	0.3181 (3)	-0.0670 (8)	H (212)	0.0707 (61)	0.2889 (32)	-0.0563 (84)

funktion erhaltene und als Atommodell gezeichnete Raumstruktur einschliesslich der Bindungslängen, Abb. 2 die Bindungswinkel von 3. Abb. 3 gibt die räumliche Relativanordnung der Moleküle im Kristall parallel zur a-Achse wieder. Die Abstände und Bindungswinkel an den Wasserstoffbrücken sind in Tabelle 2 angegeben. Die Standardabweichungen für die Bindungsabstände und -winkel zwischen Nichtwasserstoffatomen liegen zwischen 0.005 und 0.009 Å bzw. zwischen 0.3 und 0.5°.

Der Bindungsabstand C(19)-O(10) benachbart zur Ketogruppe beträgt 1.350 Å und ist damit bedeutend kürzer als der Abstand C(10)-O(10) der Ätherbindung im Lactonring mit 1.482 Å. Dieser Unterschied wird von Huber⁸ durch einen kleinen Beitrag der Resonanzform $R-C=O^+-R$ erklärt. Ähnliche Werte für diese beiden



Abstände wurden in der Struktur der 16 α ,17-Dibrom-gibberellinsäure⁹ und von 3-Dehydro-gibberellin A₃¹⁰ gefunden. Die Stellung der Carboxylgruppe zu dem durch die Atome C(5), C(6), C(8), C(9) und C(10) gebildeten Ring B wird durch den Torsionswinkel C(5)-C(6)-C(7)-O(72) von 70.9° (Winkel zwischen den Ebenen (C(5), C(6), C(7) und C(6), C(7), O(72))) charakterisiert.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, ist der Cyclobutanring 1 α ,2 α -anneliert, wobei sich die Atome C(1), C(2), C(20) und C(21) nahezu in einer gemeinsamen Ebene befinden. Der Abstand von dieser Ebene beträgt maximal 0.13 Å.

Tabelle 2. Abstände und Winkel an den Wasserstoffbrücken (Standardabweichungen in Klammern)

O(0) - H(01) = 0.80Å(7)	O(0) - H(01)...O(3) = 153°(7)
C(3)...H(01) = 2.13Å(9)	
O(0)...O(3) = 2.87Å(1)	
O(0) - H(02) = 0.70Å(9)	O(0) - H(02)...O(16) = 121°(7)
O(16)...H(02) = 2.37Å(9)	
O(0)...O(16) = 2.80Å(1)	
O(72) - H(072) = 0.95Å(9)	O(72) - H(072)...O(0) = 172°(8)
O(0)...H(072) = 1.68Å(9)	
O(72)...O(0) = 2.62Å(1)	
O(3) - H(03) = 0.92Å(8)	O(3) - H(03)...O(71) = 152°(7)
O(71)...H(03) = 1.95Å(8)	
O(3)...O(71) = 2.79Å(1)	

Die 3-Hydroxy-Gruppe nimmt ebenfalls eine α -Konfiguration ein. Ring C liegt in Sessel-, Ring B in Halbsessel-Konformation vor, während Ring A und die restlichen Fünfringe in envelope-Konformation fixiert sind.

Die intermolekulare Verknüpfung der Moleküle im Kristallverband erfolgt durch 4 verschiedene H-Brücken unter Einbeziehung aller Wasserstoffe der Hydroxygruppen (Abb. 3). Hierbei gehen vom Hydratwasser-Molekül

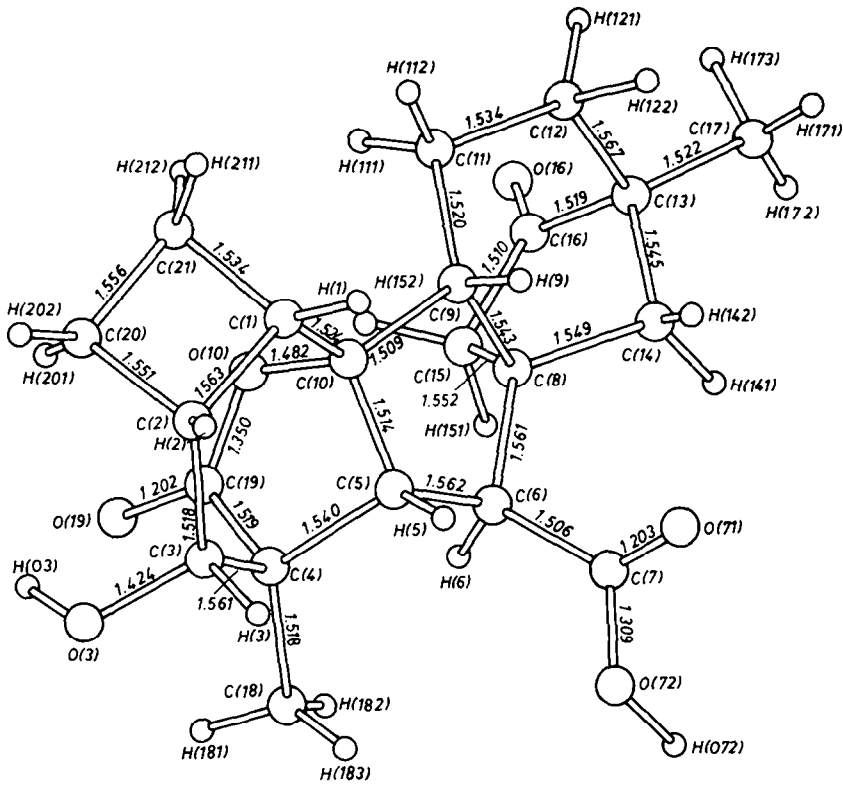


Abb. 1. Räumliche Molekülstruktur einschliesslich Bindungsabstände von 3.

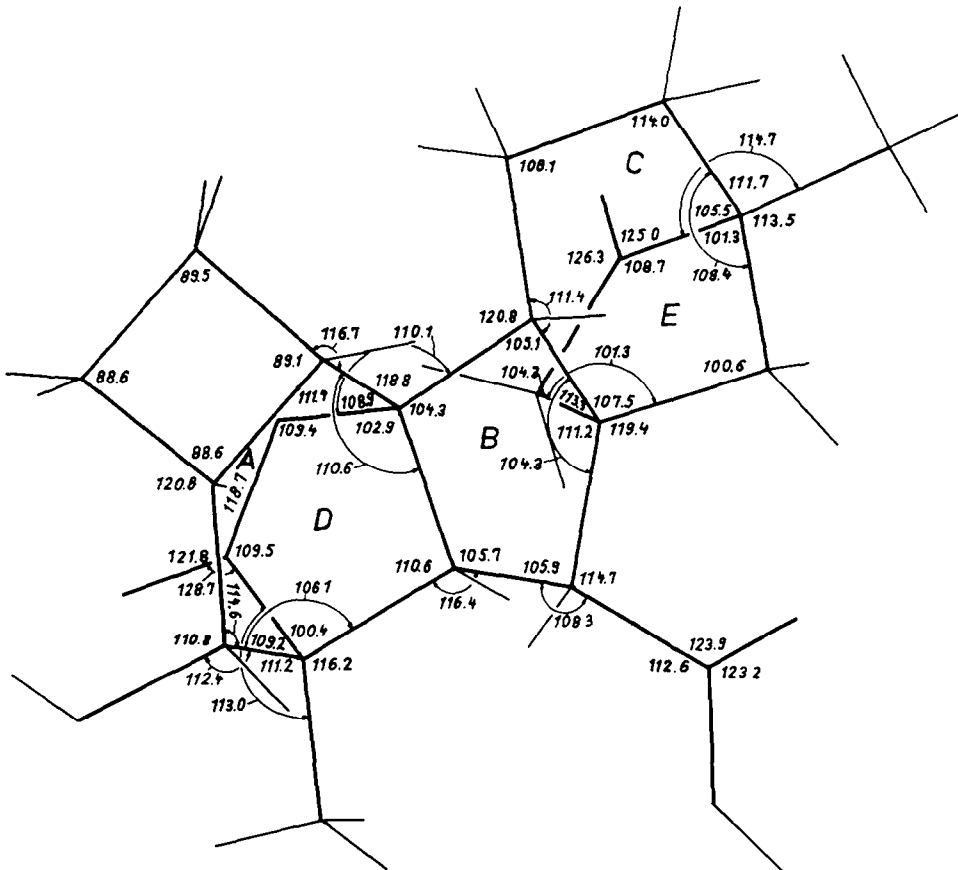


Abb. 2. Bindungswinkel von 3.

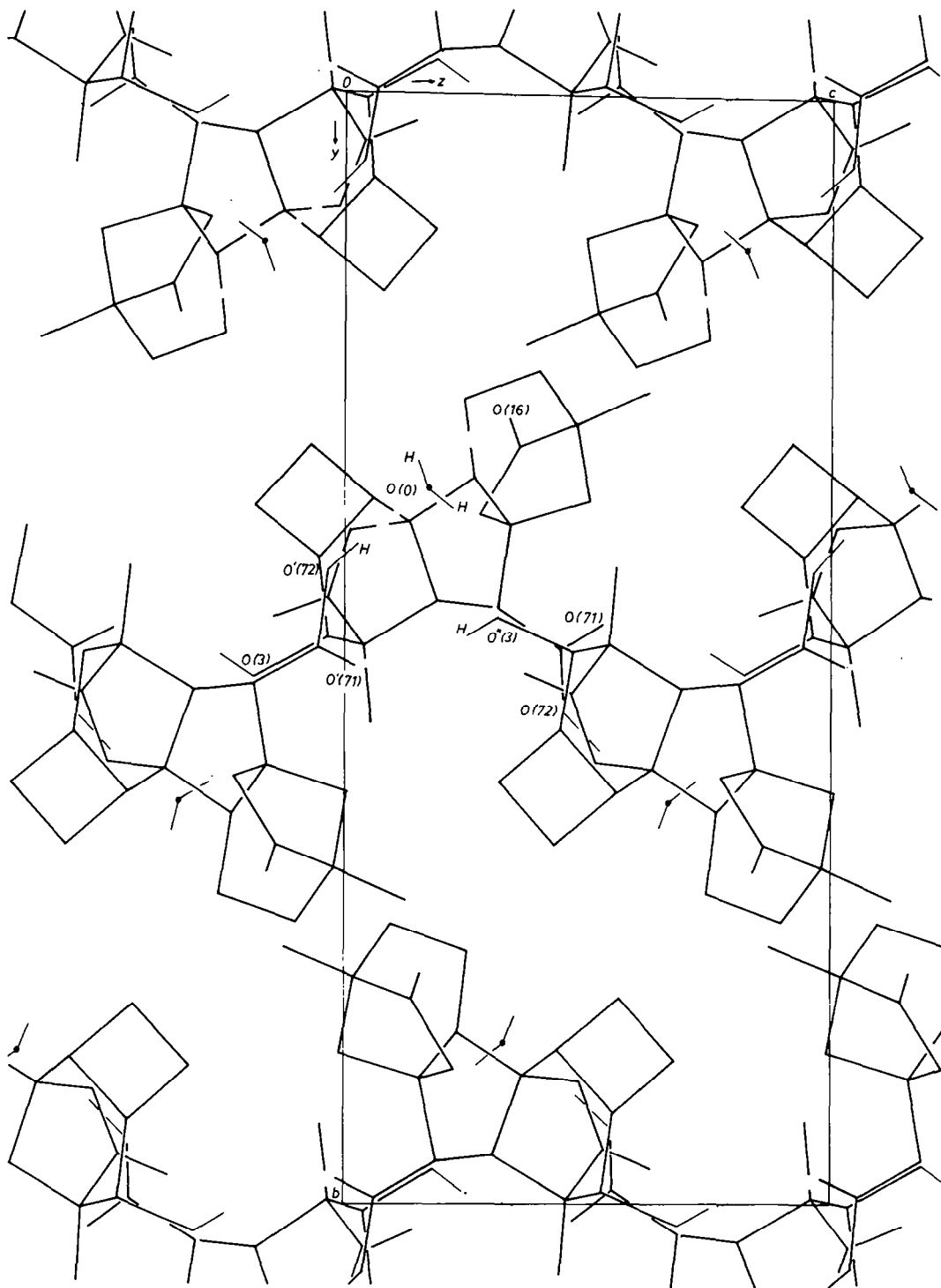


Abb. 3. Packung der Moleküle im Kristall. Die H-Brücken sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

zwei H-Brücken zu den Akzeptoratomen O(3) und O(16) zweier Moleküle von 3 aus. In einer weiteren H-Brücke ausgehend vom Carboxyl-O(72)-H eines dritten Moleküls tritt O(0) des Wassers als Akzeptor auf. Eine vierte H-Brücke zwischen O(3) und O(71) verknüpft zwei Moleküle direkt miteinander.

Im Ergebnis der durchgeführten Röntgenkristallstrukturanalyse wurden Konstitution und Stereochemie wie in 3 angegeben eindeutig gesichert.

Insbesondere steht die gefundene $1\alpha,2\alpha$ -Annelierung des Cyclobutanringes in Übereinstimmung mit unserer früher vorgeschlagenen konfigurativen Zuordnung, die damit auch für alle weiteren Verbindungen dieses Strukturtyps^{1a} zutreffend ist.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die spezif. Drehungen wurden in Äthanol gemessen. IR-Spektren (Nujol): Zeiss-

Zweistrahlspektralphotometer UR 10. Massenspektren: Elektronenanlagerungs-Massenspektrograph des Forschungsinstituts Manfred von Ardenne, Dresden. ORD- und UV-Messungen (in Methanol): JASCO-ORD/UV5-Instrument bzw. Hilger-Watts-Ultrascan Recording Spectralphotometer, Säulenchromatographie: Kieselgel der Korngröße 0.1–0.5 mm des VEB Laborchemie Apolda. Die Substanz wurde hierzu an die doppelte Gewichtsmenge Celite 545 gebunden.

Wagner-Meerwein-Umlagerung von 1 α ,2 α - Äthylen - pseudo-gibberellin A₁ (1)

56 mg 1^a wurden mit 0.3 ml frisch destillierter Trifluoressigsäure 64 h bei Raumtemp. stehengelassen, anschließend i. Vak. einrotiert und an 2 g SiO₂ chromatographiert. Benzol/Äther 9:1 v/v eluierte 10 mg (15%) Trifluoracetylverbindung 4, die aus Aceton/n-Hexan in Nadeln vom Schmp. 277–279° (Zers.) und $[\alpha]_D^{22} + 2.3^\circ$ (c = 0.204) kristallisierte. IR: ν_{\max} 1172 (CF₃COO), 1707, 1737 (C=O), 1778 (γ -Lacton), 1783 (CF₃COO) und 3175 cm⁻¹ (OH); ORD: $[M]_{315} - 4330^\circ$, $[M]_{272} + 7546^\circ$ (a = -119); MS (positive Ionisierung, Tv 100°): m/e 470 (M⁺), 452 (M⁺-H₂O), 426 (M⁺-CO₂), 408 (426-H₂O) und 398 (426-CO).

Elution mit Äther ergab 30 mg (54%) 3 mit Schmp. 250–254° (Zers.) aus Aceton/n-Hexan und $[\alpha]_D^{21} + 48.2^\circ$ (c = 0.331). IR: ν_{\max} 1650 (Hydrat-H₂O), 1702 und 1718 (C=O), 1767 (γ -Lacton), 3370 und 3448 cm⁻¹ (OH); UV: λ_{\max} (ϵ) 207 (5600) und 286 (45) nm; ORD: $[M]_{315} - 2719^\circ$, $[M]_{270} + 6699^\circ$ (a = -94); MS (positive Ionisierung, Tv 90°): m/e 374 (M⁺), 356 (M⁺-H₂O), 346 (M⁺-CO), 338 (356-H₂O), 328 (346-H₂O), 310 (328-H₂O) und 300 (328-CO); MS (negative Ionisierung, Tv 90°): m/e 373 (M⁻), 356 (M⁻-H₂O), 346 (M⁻-CO), 328 (346-H₂O) und 300 (328-CO).

Wagner-Meerwein-Umlagerung von 1 β ,2 β - Äthylen - gibberellin A₁ (2)

51 mg 2^a wurden mit 0.3 ml frisch destillierter Trifluoressigsäure wie voranstehend beschrieben umgesetzt, aufgearbeitet und an 1.6 g SiO₂ chromatographiert. Benzol/Äther 9:1 v/v eluierte 22 mg (65%) Trifluoracetylverbindung 6, die aus Aceton/n-Hexan Nadeln vom Schmp. 253–256° (Zers.) und $[\alpha]_D^{24} + 65.0^\circ$ (c = 0.350) lieferte. IR: ν_{\max} 1170 (CF₃COO), 1698, 1720, 1742 (C=O), 1775 (γ -Lacton), 1790 (CF₃COO) und 3233 cm⁻¹ (OH); ORD: $[M]_{316} - 2380^\circ$, $[M]_{274} + 7930^\circ$ (a = -103); MS (positive Ionisierung, Tv 85°): m/e 470 (M⁺), 452 (M⁺-H₂O), 426 (M⁺-CO₂), 408 (426-H₂O), 396 (426-HCHO) und 356 (M⁺-CF₃COOH).

Elution mit Äther lieferte 14 mg (27%) 5, das aus Aceton/n-Hexan in Nadeln vom Schmp. 263–266° (Zers.) und $[\alpha]_D^{22} + 32.9^\circ$ (c = 0.380) kristallisierte. IR: ν_{\max} 1704, 1722 (C=O), 1754 (γ -Lacton), 3320, 3457 und 3525 cm⁻¹ (OH); UV: λ_{\max} (ϵ) 205 (6230) und 290 (45) nm; ORD: $[M]_{315} - 3432^\circ$, $[M]_{272} + 8000^\circ$

(a = -114); MS (positive Ionisierung, Tv 130°): m/e 374 (M⁺), 356 (M⁺-H₂O), 346 (M⁺-CO), 338 (356-H₂O), 328 (346-H₂O), 310 (328-H₂O) und 300 (328-CO); MS (negative Ionisierung, Tv 140°): m/e 373 (M⁻), 328 (M⁻-CO-H₂O) und 300 (328-CO).

Verseifung von 6 zu 5

33 mg 6 wurden mit 4 ml 0.01 n NaOH 10 Min. bei Raumtemp. stehengelassen, anschließend mit 2 ml 1:5 verd. Essigsäure versetzt und 5 mal mit je 15 ml Äthylacetat extrahiert. Übliche Aufarbeitung des Extraktes lieferte 31 mg Rohprodukt, das an 1 g SiO₂ chromatographiert wurde. Mit Benzol/Äther 9:1 wurden 21 mg (78%) 5 mit Schmp. 261–264° (aus Aceton/n-Hexan) und $[\alpha]_D^{21} + 31.0^\circ$ (c = 0.245) erhalten, das sich in allen Eigenschaften mit wie voranstehend aus 4 gewonnenem Produkt als identisch erwies.

Danksagung—Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. habil. E. Höhne für wertvolle Diskussionen, Herrn Dr. D. Voigt für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn H.-G. Weiss, Frau Chr. Krause und Frau H. Schrauber für die Bereitstellung der Rechenprogramme. Frau Chr. Zerbe sei für die sorgfältige Durchführung der technischen Arbeiten gedankt.

LITERATUR

- ^{1a} XXV. Mitteil. vgl. B. Voigt und G. Adam, *Tetrahedron* im Druck; ^b gleichzeitig Gibberelline-XXII, XLI. Mitteil. H.-D. Knöfel, P. Müller und R. Kramell, *Z. Chem.* **16**, 105 (1976).
²Zur hier verwendeten Bezifferung des Grundgerüsts vgl. J. W. Rowe, *The Common and Systematic Nomenclature of Cyclic Diterpenes*, 3rd revision. Forest Product Laboratory, US Department of Agriculture, Madison (Wisconsin).
³Vgl. J. F. Grove, J. MacMillan, T. P. C. Mulholland und W. B. Turner, *J. Chem. Soc.* 3049 (1960) und weitere dort angegebene Literatur.
⁴G. Adam und Ph.D. Hung, Publikation in Vorbereitung.
⁵Zur Methodik der Elektronenanlagerungs-Massenspektrographie vgl. M. von Ardenne, K. Steinfelder und R. Tümler, *Elektronenanlagerungs-Massenspektrographie organischer Substanzen*, Springer-Verlag, Berlin (1971).
⁶P. Main, M. M. Woolfson und G. Germain, *MULTAN—A Computer Programme for the Automatic Solution of Crystal Structures*, Universities of York, England, und Leuven, Belgien.
⁷L. Kutschabsky, G. Reck, S. Kulpe und E. Höhns, *Kristall und Technik* **10**, 731 (1975).
⁸C. S. Huber, *Acta Crystallogr. B* **28**, 2015 (1972).
⁹E. Höhne, G. Schneider und K. Schreiber, *J. Prakt. Chemie* **312**, 816 (1970).
¹⁰L. Kutschabsky, G. Reck und G. Adam, *Tetrahedron* **31**, 3065 (1975).